

iMed12

Información de medicamentos
del Servicio de Farmacia

Medicamentos Biosimilares: una oportunidad que no hay que perder

A pesar de que el mercado de los biosimilares comenzó en España con la comercialización de somatropina en 2007, es ahora, coincidiendo con la expiración de patente de varios biológicos innovadores con gran impacto presupuestario, cuando nos encontramos en plena “revolución biosimilar”. Hace ya unas cuantas décadas que nos encontramos con otra “revolución”, la que provocaron los medicamentos genéricos. En aquel momento se dudó de su eficacia y seguridad, pero en la actualidad forman parte del tratamiento habitual de los pacientes.

Si tenemos en cuenta que de los 20 fármacos que suponen casi el 50% del gasto farmacéutico en los hospitales españoles, 5 son medicamentos biológicos innovadores con la patente a punto de expirar, es lógico que los laboratorios propietarios de patente no saluden favorablemente la aparición de biosimilares. Y es que, es innegable que los medicamentos biosimilares son una oportunidad de sostenibilidad de los sistemas sanitarios dentro de la Unión Europea (UE), suponiendo su fabricación a partir de organismos vivos un marco legislativo completamente distinto al de los genéricos. Por todo esto y **para anticiparnos a esta “revolución” proponemos despejar algunas dudas que giran ante esta especie emergente dentro del mundo del medicamento.**

Continúa en pág. 2

En este número:

Páginas 1-3 Medicamentos biosimilares: una oportunidad que no hay que perder

Página 4 Paracetamol, ¿Un gramo siempre y para todo?



“Los medicamentos biosimilares son una oportunidad de sostenibilidad de los sistemas sanitarios dentro de la Unión Europea”

Viene de pág. 1

Primero, ¿Qué son los medicamentos biosimilares?

Son una categoría de productos biofarmacéuticos, es decir, medicamentos fabricados mediante o a partir de microorganismos vivos utilizando biotecnología. Dentro de este grupo estarían también los medicamentos biológicos innovadores o de referencia (biofarmacéuticos originales). **En resumen, un medicamento biosimilar es un biofarmacéutico “similar” al de referencia que puede comercializarse una vez haya expirado la patente del producto innovador.**

Pero... ¿Es verdad que son “similares”?

Sí, porque demuestran **COMPARABILIDAD** en términos de calidad, eficacia y seguridad. Esta comparabilidad se exige a lo largo de la comercialización de todo producto biosimilar.

¿Y cómo se demuestra esa comparabilidad?

La comparabilidad de la **CALIDAD** mediante comparación por técnicas analíticas de la estructura tridimensional, la actividad biológica y la pureza del medicamento biosimilar respecto al innovador.

La comparabilidad en **EFICACIA y SEGURIDAD** se demuestra en un primer momento realizando estudios de toxicidad en animales y pruebas de tolerancia local, así como estudios de farmacocinética y farmacodinamia. Posteriormente se estudia la comparabilidad clínica mediante **ensayos clínicos de no inferioridad frente al medicamento de referencia.**

¿Qué es eso de la extrapolación de las indicaciones? ¿Por qué está permitido?

Si el biosimilar demuestra que es comparable en estructura y en unión a receptores al fármaco de referencia, podrá llevarse a cabo una extrapolación siempre y cuando los mecanismos de acción y los receptores implicados sean los mismos en todas las

indicaciones autorizadas para el fármaco de referencia. Hay que tener en cuenta que en la práctica clínica habitual, se prescriben fármacos basándose en consideraciones análogas para indicaciones no autorizadas en ficha técnica.

¿Es lo mismo sustitución que intercambiabilidad?

No. En el caso de los fármacos biológicos, la sustitución o dispensación automática de un fármaco por otro (como por ejemplo ocurre con los genéricos) no está permitido. Sin embargo, **el médico sí que puede llevar a cabo un intercambio de forma segura entre el fármaco de referencia y el biosimilar en la prescripción.** A pesar de la preocupación existente, hasta la fecha no hay datos científicos que demuestren que el intercambio entre medicamentos biológicos, sean o no biosimilares, origine problemas de seguridad o eficacia para el paciente.

¿Y qué se está haciendo en nuestro hospital?

Tras aprobación por la Comisión de Farmacia y Terapéutica y con el consentimiento de los médicos prescriptores de distintos Servicios, el Servicio de Farmacia dispensa por ejemplo, el **filgrastim biosimilar disponible en ese momento en el hospital.** En los pacientes nuevos con enfermedad reumatológica o enfermedad inflamatoria intestinal se prescribe **infiximab biosimilar.**

La Consejería de Sanidad ha establecido una serie de **indicadores que miden la introducción de biosimilares en los hospitales**, tanto la adquisición de biosimilares respecto a sus fármacos de referencia como su prescripción.

“Podrá llevarse a cabo una extrapolación de indicaciones en el biosimilar siempre y cuando los mecanismos de acción y los receptores implicados sean los mismos en todas las indicaciones autorizadas para el fármaco de referencia”



¿Existen experiencias de intercambiabilidad?

Sí, pongamos distintos ejemplos:

- **Cuando una compañía modifica el proceso de fabricación de un medicamento biológico (ya sea innovador o biosimilar) se está produciendo la intercambiabilidad.**
- **Existen experiencias de intercambio entre biofarmacéutico de referencia y biosimilar:**
 - Insulina glargina biosimilar (Abasaglar®): la mayoría de pacientes estaban siendo tratados antes de su inclusión en los ensayos clínicos con la insulina glargina innovadora (Lantus®). No se han observado diferencias en eficacia entre individuos naive a Lantus® y previamente tratados.
 - Experiencia publicada de intercambio entre Remicade® e infliximab biosimilar en enfermedad inflamatoria intestinal. En 16 semanas de seguimiento no se observaron diferencias en actividad de la enfermedad, PCR, calprotectina fecal, niveles de infliximab y AC anti-infliximab.
 - Extensión del estudio PLANETRA: Intercambio entre Remicade® e infliximab biosimilar en pacientes con artritis reumatoide. Se evaluó eficacia según escala ACR, seguridad e inmunogenicidad no encontrando diferencias entre grupos tras 40 semanas de tratamiento.
- **Ensayos clínicos fase 4:** NOR-SWITCH y BIO-SWITCH evalúan eficacia, seguridad e inmunogenicidad del intercambio entre infliximab biosimilar y Remicade® en pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis psoriásica, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal.

¿Debe preocuparnos la inmunogenicidad de los biosimilares?

Sí, pero del mismo modo que nos preocupa con los fármacos de referencia.

Todos los fármacos biológicos pueden suscitar una reacción inmunitaria debido a su estructura polipeptídica. Los medicamentos biosimilares deben evaluar la inmunogenicidad mediante estudios preclínicos y clínicos antes de la aprobación y en muchos casos esta evaluación forma parte de los planes de gestión de riesgos (PGR) y de las actividades de farmacovigilancia post-autorización.

¿Qué exige la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en términos de farmacovigilancia a los biosimilares?

Lo mismo que al resto de fármacos biológicos. La compañía solicitante debe presentar una descripción del sistema de farmacovigilancia y un PGR que forma parte integral de la autorización de comercialización. Una vez comercializado el medicamento el PGR se publica en el informe público europeo de evaluación (EPAR) y deberá actualizarse a lo largo de la vida del medicamento. Las compañías deben preparar informes periódicos de seguridad (IPS) en los que se revisen los datos de seguridad disponibles y en ocasiones también se requieren estudios post autorización de seguridad (EPAS) adicionales. En los informes sobre reacciones adversas deberá incluirse nombre de medicamento y número de lote para la identificación definitiva del medicamento con respecto a su fabricación.

Resumiendo, ¿Qué debe aportar un biosimilar para obtener la autorización de comercialización dentro de la UE?

A diferencia de los medicamentos genéricos que pueden recibir una autorización de comercialización a nivel nacional, **toda solicitud de autorización para cualquier producto derivado de la biotecnología debe enviarse a la EMA.** La evaluación de la solicitud se realizará a partir de un dossier de registro que como hemos ido comentando debe incluir: datos sobre la calidad, datos no clínicos y clínicos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad, así como un plan de farmacovigilancia.

Viene de pág. 3

Como se ha ido viendo a lo largo de este breve resumen, un biosimilar no es un medicamento genérico y su desarrollo exige una gran inversión debido a la síntesis en organismos vivos y a los estudios necesarios para demostrar la comparabilidad. Su desarrollo supone una mayor competencia del mercado y por lo tanto un ahorro para los Sistemas Sanitarios dentro de la UE, contribuyendo a su sostenibilidad. Con la información que existe sobre los biosimilares, que hemos querido aquí resumir, creemos que **no parece justificado rechazar el uso de estos medicamentos por cuestionar su calidad, su eficacia o su seguridad.**



Paracetamol, ¿un gramo siempre y para todo?

Desde hace años vienen repitiéndose las publicaciones sobre casos de toxicidad hepática con las dosis consideradas como seguras de paracetamol. La FDA ya se pronunció al respecto y actualmente el paracetamol vuelve a ser noticia, pues este mes de mayo, **Health Canadá ha propuesto disminuir la dosis máxima aceptada de 4g diarios a 2,6 g debido a los casos de toxicidad hepática comunicados.**

Llegados a este punto es hora de preguntarse:

¿Es más efectivo tomar 1 g de paracetamol que tomar dosis menores?

La generalización de la prescripción de las dosis de 1 gramo de paracetamol se ha justificado en una inadecuada interpretación de guías de práctica clínica (como la de la Sociedad Europea de Reumatología sobre artrosis) al **confundir la dosis máxima indicada, de 4gr al día, con la dosis analgésica idónea.**

El informe del Comité de la FDA, publicado en el 2008, concluye que si bien algunos estudios sugieren una eficacia analgésica mayor de la dosis de 1.000 mg de paracetamol comparada con la de 650 mg, esta superioridad es pequeña y se ha comprobado sólo para algunas indicaciones. Basándose en los efectos indeseables y a los casos descritos de hepatotoxicidad sin superar las dosis máximas de paracetamol, recomendó a la FDA que estableciera las siguientes restricciones:

- Limitar la dosis máxima diaria en un paciente adulto en una cantidad menor de 3.250 mg; **menor aún en personas con un consumo crónico de alcohol.**
 - Limitar la **dosis máxima por toma en adultos** a un **máximo de 650 mg.**
 - Limitar la dosis máxima en comprimidos de liberación inmediata para adultos a 325 mg.
 - Limitar las formulaciones líquidas pediátricas a una única concentración media.
- **Eliminar el paracetamol de las asociaciones con otros medicamentos.**

Desde el Servicio de Farmacia apoyamos esta iniciativa de **“1 gramo no”**, porque la dosis de paracetamol debe ajustarse de acuerdo a la edad (disminuir en ancianos), al peso y a las condiciones de morbilidad (alcoholismo crónico) del paciente. Y porque el paracetamol no es un medicamento inocuo y hay que conocer sus toxicidades hepáticas, gástricas y sus interacciones.

“Si bien algunos estudios sugieren una eficacia analgésica mayor de la dosis de 1.000 mg de paracetamol comparada con la de 650 mg, esta superioridad es pequeña y se ha comprobado solo para algunas indicaciones”